FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Camille FILIPPINI

Né à Bonifacio, le 27 Janvier 1900

Les Leucémies

par Corps Radioactifs et par Rayons X

Président : M. GILBERT, *Professeur*

Imprimerie des Facultés

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26,

PARIS (VI^e^ Arr^t^)

1926

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. G.-H. ROGER.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	N...
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	GILBERT CHAUFFARD ACHARD WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT

Agrégés en exercice

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (H.)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathol. chirurgicale.
MONDOR	Pathol. chirurgicale
MOURE	Pathol. chirurgicale.
MULON	Histologie
PHILIBERT	Bactériologie
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie
ROUVIERE	Anatomie.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
WELTER	Ophtalmologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.
CAMUS	Physiologie.

MM.	
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	LŒPER.....	Clinique médicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.....	Clinique médicale.	RATHERY.....	Clinique médicale.
LEREBOULET..	Cliniq. méd. infantile.	SCHWARTZ....	Clinique chirurgicale.
LÉRI.....	Clinique médicale.		

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé...	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MES PARENTS

En témoignage de ma gratitude et de mon affection.

A MA FAMILLE

A MES ONCLES :

Le Docteur N. CARREGA, Chef de Clinique de la Faculté de Paris.

Le Docteur M. GUGLIELMI.

Le Docteur C. De ROCCA-SERRA.

Le Docteur E. LÉNA.

A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur GILBERT, Membre de l'Académie de Médecine, Médecin de l'Hôtel-Dieu.

Monsieur le Professeur BEZANÇON, Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Monsieur le Docteur MOUCHET, Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis.

Monsieur le Docteur Guy LAROCHE, Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur agrégé MAUCLAIRE, Chirurgien des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur LEMÉE, Oto-Rhyno-Laryngologiste de l'Hôpital Necker-Enfants malades.

Monsieur le Professeur agrégé LE LORIER, Accoucheur de l'Hôpital Boucicaut.

Monsieur le Docteur STÉVENIN, Médecin des Hôpitaux.

À Monsieur le Docteur P.-Émile WEIL

MÉDECIN DE L'HÔPITAL TENON

Qui a bien voulu nous inspirer l'idée
de ce travail et nous aider de ses conseils.

À NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur GILBERT

MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

INTRODUCTION

De nombreux travaux expérimentaux ont établi que les radiations de courte longueur d'onde, administrées à dose massive lèsent gravement les organes sanguiformateurs. En 1920, Mottram exposa un lot de rats aux rayons du radium pendant des temps variables. La moelle du fémur était alors fixée à l'éosine et au bleu de méthylène. Mottram a reconnu qu'à mesure que la durée d'irradiation augmentait, le nombre des mitoses diminuait et passait de 80 environ à 40.

Au point de vue clinique il est également établi que des doses massives de rayons produisent des lésions graves des organes hématopoïétiques et l'observation de Merklen, que nous citons plus loin, en est un nouvel exemple.

A doses très faibles mais répétées pendant une longue durée, elles agissent également sur les centres de l'hémopoïèse, dont l'atteinte se manifeste par des modifications plus ou moins marquées de la formule sanguine. C'est ce qui s'observe chez des sujets professionnelle-

ment exposés, pendant des temps très longs, à l'action des rayonnements. Mottram, au Radium Institute, examinant le sang de plusieurs infirmiers des deux sexes, constate chez la plupart d'entre eux une diminution notable du nombre des globules rouges comparativement au sang des sujets vivant dans le même bâtiment mais non exposés au radium. C'est ce que MM. Jagié, Schwartz et Siebenrock en 1911 et M. Aubertin en 1912, ont également constaté dans leurs recherches sur l'état du sang des radiologistes. En 1914, M. P. Amundsen étudiant l'action des rayons de Rœntgen et des rayons du radium sur le personnel de l'Hôpital Royal de Christiania, met ces modifications en évidence même chez des filles de service ; il constate en outre que deux étudiants en médecine n'ayant travaillé qu'un mois comme assistants bénévoles au service de Radiologie et Radiumthérapie de cet hôpital, n'ont que 4.200.000 et 4.480.000 hématies.

L'augmentation de la pénétration des rayons X et celle des quantités de substances radioactives employées en thérapeutique accroissent, pour les manipulateurs, les risques de lésions des tissus profondément situés comme la moelle osseuse.

HISTORIQUE

Dans ces dernières années des troubles sérieux de l'hématopoïèse ont été observés chez plusieurs d'entre eux. Ces troubles sont de deux ordres : le plus souvent il s'agit d'anémie ; plus rarement de leucémie.

Plusieurs cas d'anémie grave à évolution rapide, provoqués par le rayonnement X ou le rayonnement γ et entrainant la mort en peu de mois ont été publiés : 1 par Gavazzeni et Minelli, 3 par Mottram, 1 par Larkins, 1 par Faber. Dans les cas publiés par Mottram, en particulier, il s'agissait d'une nurse, d'un infirmier et d'un garçon de laboratoire du Radium Institute. Dans les 3 cas le nombre des globules rouges était tombé à 1.000.000, 800.000, 527.000 par ^{mm3}. L'anémie de ces 3 malades était exactement de même type : existence d'une leucopénie portant surtout sur les polynucléaires et absence complète de signes de réparation.

En 1912, M. Aubertin rapporte l'observation d'un radiologiste qui présentait une légère anémie avec hyperleucocytose. En 1914, le même auteur rapporte un autre cas d'anémie, également survenu chez un radio-

logiste, avec leucopénie, hypopolynucléose et éosinophilie et avec lésions spléniques « qui rappellent, dit l'auteur, celles des animaux soumis à des irradiations massives répétées ».

Un autre cas est celui du docteur E. Tiraboschi, radiologiste pendant 14 ans à l'hôpital majeur de Bergame et dont la « Radiologia Medica » relate l'observation :

« Il avait souffert d'abord d'une radiadermite de la main gauche et du côté gauche de la face ; puis il perdit ses forces, eut de petites hémorragies gingivales et, malgré un repos de six mois, succomba vraisemblablement à une profonde anémie. L'autopsie fut pratiquée : la rate était petite et indurée ; son examen histologique montrait une abondance de cellules granuleuses et pigmentaires, une destruction des follicules de Malpighi, un envahissement conjonctif important. La moelle contenait de rares normoblastes, pas de mégaloblastes, très peu de globules rouges déformés, quelques très rares mégalocytes, de nombreux myélocytes, des polynucléaires en nombre moindre que la normale, un excès de lymphocytes ».

Il y a moins d'un an, (3 mars 1925), MM. P. Emile-Weil et A. Lacassagne présentent à l'Académie de médecine le cas de deux ingénieurs ayant travaillé ensemble pendant deux ans à la préparation de corps radio-actifs de la famille du thorium et qui moururent à quelques jours de distance, l'un de leucémie myéloïde l'autre d'anémie pernicieuse aplastique. Nous parlerons plus loin de la leucémie. Le malade atteint d'anémie

pernicieuse était âgé de 40 ans et manipulait depuis 2 ans 1/2, sans aucune précaution, des corps de la série du thorium. En juillet 1924 il présenta de l'amaigrissement, des vomissements bilieux, de la diarrhée. Il entra à l'hôpital où on pratiqua un examen de son sang qui donna : hématies, 1.200.000 ; hémoglobine, 25 ; valeur globulaire, 1,04. Pas d'hématies nuclées ou altérées. Les leucocytes étaient au nombre de 4.600. On pratiqua 3 transfusions qui n'amenèrent qu'une amélioration insignifiante. Mort le 2 janvier 1925.

Enfin, quelques jours après la publication du cas précédent, MM. Brulé et R. Boudin présentaient un cas d'anémie pernicieuse aplastique provoquée par le radium, ce qui, d'après les auteurs, serait une rareté comparativement à la fréquence des anémies par rayons X. Il s'agissait d'une anémie pernicieuse sans aucune rémission et à évolution rapide observée dans le service de M. le Dr Widal, anémie aplastique typique, sans aucun signe de régénération sanguine, sans modifications de la morphologie cellulaire, sans hématies nuclées, sans splénomégalie. Comme c'est la règle en pareil cas il y avait leucopénie avec mononucléose relative et thrombopénie. D'après les auteurs ce syndrome d'anémie pernicieuse aplastique ne serait que l'aboutissant, le type extrême de modifications hématiques variées que l'exposition moins prolongée au radium est susceptible de réaliser à divers degrés et qu'il s'agirait là d'absorption particulièrement massive ou d'une prédisposition spéciale du sujet. En même temps que cette observa-

tion, les auteurs citaient le cas d'un médecin manipulant depuis longtemps le radium et qui a succombé avec un syndrome d'anémie pernicieuse.

A propos de ces deux observations, M. Noël Fiessenger rappelle le cas de Dominici qui présenta une anémie permicieuse à marche rapide. Le nombre des globules rouges passa en quelques semaines de 1.200.000 à 800.000 et toujours avec une leucopénie qui oscillait autour de 3.000 leucocytes.

La longue énumération de ces nombreux cas d'anémie prouve suffisamment que l'action à faibles doses, mais prolongée des radiations peut entrainar, à un moment donné, une brusque déficience des tissus sanguiformateurs, réalisant un syndrome analogue à celui obtenu expérimentalement par une irradiation totale à haute dose.

D'ailleurs, l'usage des rayons X ou des corps radioactifs n'est pas seulement nuisible aux professionnels ; leur usage thérapeutique a pu aussi provoquer chez le malade de semblables états. M. Oëttinger, traitant par les rayons une leucémie myélogène chronique, la voit se transformer en leucémie aigüe accompagnée d'anémie pernicieuse aplastique.

M. J. Ross publie en avril 1925 un cas de leucémie myéloïde qui sous l'action d'un traitement radiothérapique poussé trop loin, prend la marche fatale d'une anémie pernicieuce aplastique. Dans le même article on trouve, d'ailleurs, relatée, une observation de Witchner concer-

nant une leucémie myéloïde typique d'abord améliorée par le radium et les rayons X, qui subit une rapide évolution fatale sous l'aspect d'une anémie pernicieuse aplastique.

Mais, avons-nous dit, quelquefois la lésion provoquée est, non pas une anémie mais une leucémie. Sur cette question la littérature est infiniment moins riche. MM. Jagié, Schwartz et Siebenrock, dans l'article déjà cité, rapportent que deux radiologistes, l'un de Vienne, l'autre de Munich, ont succombé de leucémie lymphatique. Aucune indication précise n'est fournie sur leur maladie. M. Schwartz, l'un des signataires de l'article, dit avoir connu personnellement un chimiste travaillant depuis plusieurs années dans une usine à la préparation du radium et qui mourut de leucémie.

« Récemment, ajoutent les auteurs, on a reçu la nouvelle qu'un radiologiste américain était mort de cette maladie mais aucun détail n'est fourni pour confirmer ce bruit ».

L'année suivante M. Aubertin, dans un article sur le même sujet, écrit qu'il a eu connaissance d'un cas de leucémie myélogène observée par le Professeur Vaquez chez le radiologiste K..

Depuis, MM. Carman et Miller, dans un travail d'ensemble sur les lésions dont les radiologistes peuvent être victimes, citent avec quelques détails l'observation d'un médecin succombant de leucémie lymphatique : nous la donnons plus loin.

M. P. Emile-Weil rapporte, dans un article paru dans la « Presse médicale » du 30 septembre 1925, que M. Béclère a eu connaissance d'un cas de leucénie myélogène évoluant chez un radiologiste de Poitiers.

Au mois de mars 1925, MM. P. Emile-Weil et A. Lacassagne présentent à l'Académie de médecine le cas dont nous avons parlé plus haut, de deux ingénieurs qui ont succombé après plusieurs années de préparation dans un même laboratoire d'une substance radio-active l'un d'anémie pernicieuse, l'autre de leucémie myélogène.

Cette observation concernant deux hommes sensiblement du même âge, sans aucune tare connue, employés pendant le même temps, dans le même laboratoire à la préparation de la même substance, possède une valeur quasi expérimentale et, si elle ne fait que confirmer ce que nous savons quand à l'anémie causée par les radiations, elle est très précieuse pour ce qui est de la leucémie, car elle augmente la valeur des cas précédents qui jusque là permettaient seulement de prévoir l'existence de cette étiologie.

Enfin quelques mois plus tard paraissait la publication par M. Merklen d'un cas de leucémie myélogène qui pourrait bien être consécutif à une application unique et prolongée de rayons X faite pour un fibrome ; mais l'auteur lui même fait quelques réserves sur les rapports de causalité qui unissent cette application thérapeutique et l'apparition de la leucémie.

On voit par l'ensemble de cette bibliographie qu'il y a à l'heure actuelle dans la littérature médicale 8 cas de leucémie. Elle a apparu 5 fois chez des radiologistes, 1 fois chez un sujet manipulant le radium, 1 fois chez un ingénieur manipulant d'une façon courante le thorium. Le dernier cas enfin est consécutif à l'emploi thérapeutique des rayons X. De ces 8 cas, 5 sont seulement mentionnés, 3 publiés avec quelques détails ; nous voulons d'abord rapporter ces 3 observations.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(MM. P. Emile-Weil et A. Lacassagne)

D...r, trente-quatre ans, ingénieur-chimiste. Bonne santé habituelle, pas de syphilis, pas d'accident de tuberculose, pas de paludisme. Avant et après son service militaire, en 1910 et 1914, préparateur à la Sorbonne, il travaille à des recherches scientifiques concernant les corps radio-actifs. En 1916, rappelé du front dans une usine de radium. Marié en 1919, il a un enfant l'année suivante.

A la fin de 1920, il entreprend avec D...x, mort d'anémie, la préparation de produits thérapeutiques

radio-actifs, au moyen de corps à vie courte de la série du thorium. A partir du milieu de 1923, l'extraction régulière du thorium X est assurée par D...x qui reste seul au laboratoire, D...r, passe à la direction de l'usine et ne revient au laboratoire que pendant les absences de son collègue.

Début apparent de la maladie en décembre 1923, brusquement par une hématémèse. En avril 1924, vive douleur dans la cuisse droite (hémorragie sacro-lombaire) qui rétrocède rapidement et laisse un certain degré d'atrophie musculaire de la cuisse. En mai, mauvais état général, amaigrissement, température 38-39°. En juin, le Dr Sicard voit le malade, trouve une grosse rate et demande un examen de sang.

Examen du sang : Hématies 4.220.000 ; leucocytes 146.000 ; myéloblastes 9,5 ; myélocytes neutrophiles 25 p. 100 ; myélocytes basophiles 4 p. 100 ; polynucléaires neutrophiles 40 p. 100 ; polynucléaires éosinophiles 0,5 pour 100 ; polynucléaires basophiles 17,5 p. 100 ; lymphocytes 2 p. 100 ; hématies nuclées 1 p. 100.

Radiothérapie : On fait 10 séances sur la rate en un mois, amenant une amélioration de la formule (hématies 6.040.000, leucocytes 95.000) et un rétablissement de l'état général.

Rechute à la fin du mois de septembre. Nouvelle série d'irradiations inefficace : le 20 novembre le malade a 3.000.000 hématies et 125.000 leucocytes. Une troisième série d'irradiations est difficilement supportée ;

l'état général devient précaire, la température oscille entre 38° et 40°.

Examen du sang du 28 décembre : hématies 2.200.000 leucocytes 230.000 ; promyélocytes et myélocytes neutrophiles 40 p. 100 ; mononucléaires non granuleux 36 p. 100 ; polynucléaires neutrophiles 23 p. 100 ; polynucléaires basophiles 1 p. 100.

A partir de ce moment, torpeur, hémorragies conjonctivales et pétéchies sur les bras et les flancs.

Décès le 7 janvier 1925.

Autopsie : putréfaction très rapide. Sang du cœur non coagulé. Enorme rate de 2 kgr. 450 ; gros foie de 3 kgr. Poumons normaux. Pas d'hypertrophie ganglionnaire.

Examen microscopique : dans la rate structure homogène, pulpe remplie d'éléments de la série myéloïde, surtout myéloblastes, myélocytes et polynucléaires.

La moelle osseuse a la même structure dans le sternum, les côtes, la diaphyse fémorale ; quelques petits groupes de normoblastes et d'hématies nuclées ; les éléments qui dominent et qui remplissent les mailles sont les myéloblastes et les myélocites ; les polynucléaires sont peu nombreux.

Testicule complètement stérilisé ; le synticium de Sertoli est intact et contient de très rares spermatogonies ; ni spermatocyte, ni spermatide, ni spermatozoïde.

Pigment abondant dans les cellules du réticulum des ganglions, de la rate, de la moelle osseuse et dans les cellules de Kuppfer. Il a été impossible de déceler dans les organes la présence de substances radioactives par les méthodes photographiques.

OBSERVATION II

(MM. Carman et Miller)

M. M..., 46 ans, radiologiste, pratique depuis 14 ans les examens radioscopiques dans une clinique des voies stomacales sans faire grande attention à se protéger contre les rayons. En 1923 commence à se sentir fatigué le soir après son travail. Un examen de sang pratiqué par hasard montre l'existence d'une leucémie lymphatique. Le malade s'aperçoit alors qu'il présente une légère tuméfaction des ganglions cervicaux et inguinaux. En février 1924 il se rend à la clinique Mayo, où l'existence de la leucémie est confirmée.

Examen du sang. — 4 février. Globules rouges, 4.600.000 ; hémoglobine, 70 ; globules blancs, 25.000 ; lymphocytes, 95,5 ; polynucléaires, 2 ; hématoblastes, 240.000 ; coagulation, 6. Légers signes d'anémie.

6 février : globules rouges, 4.280.000 ; hémoglobyne, 65 ; globules blancs, 30.400 ; lymphocytes, 96,5 ; polynucléaires, 3,5 ; hématoblastes, 310.000.

Une appendicite étant survenue, M. fut opéré et mourut trois jours après l'opération.

OBSERVATION III

(MM. Merklen, Wolf et Néel, de Strasbourg)

Il s'agit d'une allemande, célibataire de soixante-deux ans, qui entra dans notre service le 19 janvier 1925, pour abattement, faiblesse générale, battements de cœur et tumeur abdominale.

Cette femme, qui a conservé son appétit, se plaint de ressentir lors de la digestion une gêne abdominale croissante. De plus elle a constaté depuis trois mois une élévation thermique qui se répète tous les soirs, mais ne dépasse guère 1°. Il lui est impossible de préciser d'une façon nette le début des troubles actuels. Cependant elle considère que depuis deux ans, approximativement, elle est très fatigable et asthénique ; elle a eu une hématémèse il y a quatre ans.

Antécédents. — Dans ses antécédents familiaux on ne relève rien de notable. Les antécédents personnels comportent plusieurs détails intéressants. A part une rougeole, une coqueluche à l'âge de 30 ans ; elle a présenté à 38 ans un état basedowien qui a été guéri par faradisation, semble-t-il. En 1917 à cinquante-quatre ans, la malade consulta à la clinique gynécologique de Fribourg, pour un fibro-myome utérin, le professeur Krönig. Celui-ci expérimentait à ce moment avec son

collaborateur Gauss un nouveau traitement des fibro-myomes par la radiothérapie intensive et prolongée. C'est ainsi que la malade fut, d'après ses propres dires, une des premières patientes soumises à cette méthode. Le ventre fut exposé aux rayons durant une séance unique de sept heures, le corps protégé par des plaques de plomb. Nous ne savons rien des doses utilisées. Le lendemain et le surlendemain, malaises très accusés : sensation de faiblesse extrême, vomissements presque continus, céphalées violentes et douleurs abdominales mal définies. Puis tout rentre dans l'ordre. La malade ne s'occupe plus par la suite de son fibro-myome, bien que la tumeur restât palpable au-dessus de la symphyse.

Examen. — A l'examen on se trouve en présence d'une femme d'une pâleur extrême, avec une très légère exophtalmie. Ni œdème, ni ganglions hypertrophiés perceptibles. Ce qui frappe d'emblée c'est le développement de l'abdomen dont l'ombilic est déplissé. A la simple inspection on reconnait une tumeur énorme, qui s'étend du rebord des fausses côtes gauches jusqu'au bas de la fosse iliaque et de l'hypogastre. Par la palpation on délimite très aisément la rate, aux contours et aux encoches très nettement marqués. A la percussion on constate que cette tumeur splénique ne remonte pas loin de l'aisselle, La forme de l'organe est conservée, sa surface lisse ; la pression n'est pas très douloureuse. L'espace de Traube est mat. Le foie est également augmenté de volume : son bord inférieur, épaissi, dépasse de trois travers de doigt le rebord costal.

La malade souffre de douleurs spontanées et provoquées au niveau des os longs et du gril costal. Elle a des vomissements très fréquents, surtout la nuit, parfois avec rejet de sang.

L'examen des autres appareils ne montre rien de particulier à part de l'albumine dans les urines.

Examen du sang. — Le sang contient par millimètre cube 400.000 globules blancs, avec un pourcentage de 46 polynucléaires, 45 myélocytes neutrophiles, 3 myélocytes éosinophiles, 3 myélocytes basophiles et 3 myéloblastes. Hémoglobine : 40 (Sahli) ; hématies : 3.090.000.

La sédimentation du sang montre une couche de globules blancs qui est qresque aussi épaisse que celle des globules rouges. L'examen du sérum, des hématies et du plasma n'offre pas de particularités dignes d'être relevées.

Evolution. — L'évolution de la maladie est extrêmement rapide, s'accompagnant de poussées fébriles qui, d'ailleurs, ne dépassent jamais 38°5.

Le 2 février, on observe une augmentation de volume du foie qui touche presque l'ombilic, tandis que la rate déborde franchement la ligne médiane. La malade maintenant anorexique, rejette tous les aliments ingérés, même les liquides. Elle accuse de violentes douleurs osseuses et va en s'affaiblissant. On ne saurait songer à la transporter dans le service de radiothérapie ; chaque fois qu'on la mobilise elle tombe en syncope.

Du reste la marche fébrile et sans cesse continue du mal ne prête guère à cette thérapeutique. Le benzol par la bouche n'est pas supporté. Nous n'avions pas de thorix à notre disposition.

Le quatre février, le chiffre des globules blancs est monté à 960.000 avec augmentation de la proportion des myéloblastes (16 o/o). Le chiffre des globules rouges est tombé à 2.400.000.

La malade devient sourde par labyrinthite leucémique.

Rien au fond des yeux.

Elle succombe le 5 février.

Autopsie. — L'autopsie montre les lésions classiques de la leucémie myéloïde (rate 2.050 grammes, avec teinte rouge grisâtre uniforme ; foie : 2.800 grammes, avec teinte brun grisâtre uniforme).

Notons au passage que le fibrome utérin avait l'aspect habituel à tous les fibromes, sans paraitre avoir été modifié en quoi que ce soit par la séance prolongée de rayons à laquelle il avait été soumis ; tout au plus trouvait-on de légers signes de sclérose et de calcification.

ÉTUDE CLINIQUE

Etant donné le petit nombre d'observations publiées avec quelques détails, il est bien difficile de faire une étude clinique de la question et rien ne permet encore de dire si la leucémie par rayons X ou corps radio-actifs présente des particularités cliniques la différenciant des autres leucémies.

« On peut tout au moins mettre une notion importante hors de discussion, dit M. P. Emile-Weil : c'est que les radiations sont capables de réaliser aussi bien la forme lymphatique que la forme myélogène et de provoquer la tuméfaction de la rate autant que celle des ganglions ». Pour ce qui est de la leucémie lymphatique les auteurs ne donnent, à ce point de vue, que peu de détails, sauf Carman et Miller qui signalent une certaine tuméfaction des ganglions inguinaux et cervicaux ; ceux-ci n'étaient d'ailleurs pas très volumineux puisqu'on ne s'aperçut de leur existence qu'après la constatation de l'état leucémique du sang. En outre, dans ce cas, la leucocytose était assez modérée puisqu'il n'y avait que 25 à 30.000 leucocytes avec 96 p. 100 de lym-

phocytes, sans anémie notable (4 millions d'hématies et 70 p. 100 d'hémoglobine). L'évolution de la maladie fut, du reste interrompue par une appendicite opérée chirurgicalement.

Les deux cas de leucémie myélogène, celui de M. P. Emile-Weil et celui de M. Merklen n'ont pas offert de symptômes très particuliers.

Rate énorme et gros foie sans aucune tuméfaction ganglionnaire. La malade de MM. Merklen et Wolf avait une anémie moyenne (3 millions de globules rouges et 40 p. 100 d'hémoglobine) avec une leucocytose considérable (400.000 leucocytes, dont 55 p. 100 de myélocytes surtout neutrophiles et 3 p. 100 de myéloblastes). L'évolution terminale fut rapide avec une tendance vers une forme aigüe qui ne permit pas le traitement. Les hématies baissèrent tandis qu'augmentait le nombre des globules blancs et des formes jeunes (16 p. 100 de myéloblastes au lieu de 3).

Dans le cas de MM. P. Emile-Weil et Lacassagne la leucémie évolua en un an. Le début clinique fut marqué par une hématémèse et par une hémorragie sacro-lombaire avec fièvre. C'est alors qu'on reconnut la présence d'une grosse rate et d'un gros foie. Il n'y avait pas à ce moment, d'anémie appréciable ; la leucocytose était de 146.000. Le traitement radiothérapique institué donna de bons résultats se traduisant par une amélioration sensible de l'état général et une augmentation du nombre des hématies (6 millions), par une diminution de volume de la rate et une chute du nombre des globules

blancs. Mais une rechute se produisit qui, traitée de nouveau, se montra radiorésistante. Les hématies diminuèrent de nombre pour tomber à 220.000, la leucocytose passa de 125.000 à 220.000, cependant que les formes jeunes leucocytaires peu ou pas granuleuses prédominaient dans le sang. La leucémie subissait une transformation aigüe et tendait à devenir embryonnaire ; en même temps un syndrome hémorragique faisait son apparition. C'est là un fait habituel dans les leucémies radiorésistantes et l'on ne peut, dans des cas semblables s'empêcher d'incriminer le traitement. MM. Pagniez, P. Emile-Weil en ont observé de nombreux cas. M. W. Oettinger, N. Fiessinger et Sauphar constatent chez un de leurs malades « l'apparition d'une anémie pernicieuse et de cellules médullaires embryonnaires (mononucléaires à protoplasme basophile et à noyau clair) ou myéloblastes, la leucémie myélogène chronique, traitée par les rayons X, devenant une leucémie myélogène aigüe avec anémie pernicieuse aplastique, le trouble du fonctionnement médullaire frappant la série rouge aussi bien que la série blanche mais donnant ici une hypoproduction au lieu d'une surproduction ».

Rien ne permet donc de séparer, jusqu'à présent, en dehors de l'étiologie, les leucémies dues aux radiations des autres leucémies, pas même la façon dont elles se comportent vis à vis des rayons, puisque, dans le cas de MM. P. Emile-Weil et Lacassagne, tout au

moins au début, les rayons se sont montrés très efficaces sur la tumeur splénique qui diminua sous leur influence. Ce phénomène est très intéressant car on peut ainsi rapprocher ces leucémies des cancers épithéliaux des ragiologistes qui, quoique causés par les rayons X, sont susceptibles de rétrocéder sous l'influence du radium ou des rayons aux doses habituelles.

« La seule caractéristique que l'on pourrait trouver aux leucémies causées par les radiations, dit M. Emile Weil, est que l'on trouverait dans ces cas des lésions atrophiques du testicule et de l'ovaire ».

On connaît en effet l'action destructive des rayons sur les organes génitaux. M. Tuffier signale que le personnel féminin employé au nettoyage ou à la préparation des appareils radifères dans les cliniques et hôpitaux américains étaient l'objet de ménopause anticipée et que parconséquent les ovaires étaient altérés sinon détruits après un certain nombre de mois de séjour dans ces services.

A l'autopsie du docteur Tiraboschi, mort d'anémie après quatorze ans d'exercice de la radiologie à l'hôpital majeur de Bergame, on trouve, outre des lésions de la moelle osseuse et de la rate, une atrophie des cellules épithéliales des canalicules séminifères. Il était impossible d'y distinguer des éléments cellulaires : ni spermatogonie, ni spermatocyte, ni spermatozoïde.

Dans les deux cas de leucémie dont les malades furent autopsiés, on trouva que le foie, la rate, la moelle osseuse avaient la structure habituelle dans la leucémie.

Mais dans le cas publié par MM. Emile Weil et Lacassagne le testicule était complètement stérilisé. Le sincytium contenait de rares spermatogonies ; il n'y avait cependant ni spermatocyte, ni spermatide, ni spermatozoïde. Mais il faut évidemment faire ici une réserve puisque, dans ce cas, on avait utilisé les rayons X en applications sur la rate et les membres.

Considérations Etiologiques

Une chose peut au moins être affirmée aujourd'hui : c'est l'existence d'une leucémie due aux radiations de courte longueur d'onde. Jusqu'à présent ce sont les rayons X, plus utilisés médicalement, qui se sont le plus souvent montrés responsables. Parmi les 8 cas que nous citons, 6 en sont en effet la conséquence. Le radium (1 cas) et le thorium (1 cas) peuvent être également des facteurs de leucémie et l'on retrouve ici le rôle pathogène des diverses radiations qui, toutes, ont été capables de produire des cas d'anémie pernicieuse.

Dans tous ces cas de leucémie comme dans les cas d'anémie que nous citions tout à l'heure, les radiations ont agi à petites doses longtemps répétées, imprégnant de façon lente l'organisme humain.

Il importe, pour cette raison, de mettre à part le cas de MM. Merklen, Wolf et Néel, cas d'attente, cas isolé jusqu'à présent puisqu'il présente une différence essen-

tielle, bien mise en lumière par les auteurs : la malade ne fut exposée pour son fibro-myome qu'à une seule irradiation de rayons pénétrants, d'une durée de sept heures et antérieure d'au moins quatre ans à l'apparition de la leucémie. Peut-être s'agit-il simplement dans ce cas de coïncidence, mais peut-être y a-t-il aussi une relation de cause à effet. « Nous n'oserions certes être affirmatifs, disent les auteurs. Mais nous n'oserions pas davantage nous refuser à envisager cette conception. Tout au moins le problème a-t-il le droit d'être posé.

Un laps de temps de quatre ans semble suffisant, dira-t-on, pour mettre les rayons hors de cause. C'est à savoir. Sans chercher en aucune façon à assimiler leucémie et cancer, rappelons que l'action existante des irradiations étudiée expérimentalement entre autres par P. Marie, Clunet et Rollot Lapointe, par Latzarus-Barlow, par Bruno Bloch, etc., exige chez les petits rongeurs une durée d'un an et davantage. De plus, Ancel et Vitemberger, par des recherches fort instructives, ont vu que les cellules irradiées peuvent bien subir certaines différienciations effectuées à l'état normal, mais aussi que, une fois passé un temps donné seulement, leur différenciation s'épuise ; ils ont également vu qu'une radiolésion peut rester latente et même disparaître ou au contraire se manifester ultérieurement sous l'influence de l'activité cellulaire ».

Quoi qu'il en soit il faudra attendre, pour juger les faits, la publication de faits analogues ; la vérité ne saurait tarder à se faire car les traitements intensifs et pro-

longés ont eu à un certain moment une vogue considérable, au moins en Allemagne, et, s'il y a vraiment une relation de causalité dans un cas semblable, d'autres cas de leucémie d'origine thérapeutique doivent certainement être publiés dans un délai plus ou moins long.

L'existence de la leucémie d'une part, de l'anémie d'autre part, provoquées par les radiations, suggère à M. Emile-Weil une comparaison avec les effets bien connus des radiations agissant à faibles doses et pendant longtemps sur la peau. Les lésions de la main des radiologistes peuvent être de deux ordres et se rencontrent souvent sur le même individu. Les unes relèvent de l'action destructive des radiations et se caractérisent par l'amincissement de la peau, sa fragilité et parfois, sous certaines influences, sa destruction avec constitution d'une ulcération de radiodermite.

Les autres paraissent relever d'une action irritative et se caractérisent par des hyperkératoses, des lésions végétantes qui conduisent si souvent à l'épithélioma.

Des deux observations de MM. P. Emile-Weil et Lacassagne il importe de tirer encore une déduction curieuse. Deux individus soumis à peu près le même temps aux mêmes radiations du thorium font l'un une anémie pernicieuse, l'autre une leucémie myélogène. Pourquoi cette différence ? Les auteurs n'en donnent aucune explication. Il s'agissait de deux hommes particulièrement robustes, indemnes de toute tare et sensiblement du même âge. Leurs familles respectives étaient

saines. Peut-être cependant pourrait-on invoquer la notion du terrain. Dans le cas de MM. Carman et Miller, le père du malade avait succombé à un cancer et M. Carman se demande si cette hérédité ne peut avoir joué un rôle dans la genèse de la maladie.

Quoi qu'il en soit, ces faits commencent à jeter une lueur sur cette curieuse affection qu'est la leucémie. Jusqu'ici son étiologie, qu'il se soit agi de leucémie lymphogène ou de leucémie myélogène était complètement ignorée.

Parmi les auteurs les uns voulaient les considérer comme des cancers du sang ou des organes hématopoïétiques, les autres comme des maladies infectieuses spéciales, en les rapprochant de telles infections qui produisent, outre une irritation des organes hématopoïétiques, une leucocytose importante du type myéloïde (variole, spirillose des poules) ou lymphoïde (paludisme, oreillons),

Le fait que les radiations peuvent réaliser la leucémie chez l'homme comme elles sont susceptibles de réaliser chez lui des néoplasies épithéliales, le fait remarquable que les radiations agissent sur son évolution comme elles agissent sur la marche du cancer, rapproche certes les deux affections l'une de l'autre.

Cependant si une étiologie existe ainsi désormais pour la leucémie, elle n'en demeure pas moins exceptionnelle, comme est exceptionnelle la production du cancer par les rayons X. Mais cette détermination oblige à considérer que l'étiologie des leucémies est multiple comme est multiple celle du cancer.

« Nous avons le droit, dit M. Emile-Weil, de raisonner par analogie. Or nous savons qu'à côté des cancers par rayonnements se placent des cancers post infectieux. On connait le rôle primordial de la syphilis (cancer de la langue et de l'œsophage), celui de la tuberculose (cancer post lupique), etc.. Si nous appliquons ces notions aux leucémies, nous trouvons dans le passé des leucémiques l'existence d'infections multiples. Une des plus fréquentes est le paludisme, sur l'importance pathogénique duquel Fernet avait le premier insisté jadis. Une autre est la syphilis, qu'on peut retrouver sous deux aspects : soit celui de syphilis acquise personnelle, soit celui de syphilis héréditaire ». Une dernière étiologie qu'on peut incriminer est la tuberculose dont MM. P. Emile-Weil, Nanta et Rietti ont montré la fréquence chez les leucémiques ; cette infection se présente sous des formes multiples, mais souvent sous un aspect très particulier de tuberculose localisée aux organes hématopoïétiques où elle peut produire des caséifications massives.

P. Emile-Weilpense que bien souvent cette infection tuberculeuse est secondaire à la leucémie, les centres hématopoïétiques ayant perdu leur pouvoir défensif. Mais cependant il est des cas où la tuberculose peut être primitive ; ce sont ceux ou des adenopathies tuberculeuses ont apparu longtemps avant l'apparition de la leucémie qui fit subitement un jour son apparition.

D'autres infections aigües ou chroniques sont probablement capables d'avoir une même action pathogène.

Un point intéressant sur lequel il convient d'insister est le suivant : toutes les infections peuvent réaliser aussi bien la leucémie myélogène que la leucémie lymphogène, imitant à ce point de vue les radiations qui, nous l'avons vu, sont génératrices de l'une ou de l'autre de ces formes. M. P. Emile Weill l'a constaté aussi bien pour le paludisme que pour la syphilis ou la tuberculose. Ce point doctrinal importe car on aurait pu croire que le paludisme, maladie touchant surtout la rate, ferait seulement de la leucémie myélogène et la tuberculose, atteignant de préférence les ganglions, ferait de la leucémie lymphogène. Or il n'en est rien.

Le fait que les deux types cliniques leucémiques relèvent indifféremment d'un même facteur étiologique rapproche l'une de l'autre ces deux variétés anatomiques, comme il les rapproche des néoplasies où un même agent a pu produire aussi bien sarcome qu'épithéliome.

« Dans ces conditions, dit M. Emile Weil, il est probable que toutes les causes pathogènes, les radiations comme les infections doivent agir par le rajeunissement des cellules des organes hématopoïétiques dont les cellules primordiales, lymphoblastes, myéloblastes, deviennent sur certains terrains probablement susceptibles d'hypertrophie et de végétation ».

L'exploration du domaine de la pathologie comparée sera peut-être capable de nous fournir quelques lueurs nouvelles. Il existe des leucémies chez l'animal

(bœuf, cheval, porc, chien, souris). M. P. Emile-Weil qui a eu l'occasion d'étudier plus d'une douzaine de cas de leucémie canine et un cas de leucémie chevaline, ne sait rien ni par lui-même, ni par la littérature, de leur agent causal. Le seul fait acquis est que l'affection apparaît uniquement chez les chiens âgés : tous ces animaux avaient de dix à quatorze ans et étaient, parconséquent, à un stade de l'existence beaucoup plus tardif que celui ou l'affection est observée chez l'homme, c'est-à-dire entre 30 et 40 ans.

Comme le paludisme et le paludisme ne sauraient être mis en cause et que rien ne permet de par de nombreuses autopsies d'incriminer la tuberculose, on se trouve en présence de l'inconnu. Faut-il penser à un rôle éventuel des parasites intestinaux, si fréquents chez les animaux, ou des virus filtrants ou des hématozoaires capables de réaliser des anémies ? Cela est possible encore qu'on ignore tout à ce sujet jusqu'à présent. En tout cas si la leucémie est à rapprocher des processus néoplasiques il reste à fixer comment ces agents on pu remanier les centres hématopoïétiques et les rajeunir au point de les rendre capables de végétabilité. La encore nous pouvons regretter que l'hématologie animale soit encore connu de si rudimentaire façon.

« En tout cas, dit M. Emile-Weil, l'inoculation faite dans de bonnes conditions, de tumeur leucémique de chien à d'autres chiens dans le péritoine, le tissu cellulaire, les os, même après ablation de la rate, ne nous a jamais rien donné ; mais la greffe n'a pas été faite sur

une assez grande échelle (6 cas seulement) et ne fut pas pratiquée sur des chiens de même race.

Un dernier point mérite d'être mis en lumière : c'est la nécessité de tenter la reproduction expérimentale de la leucémie. Puisque les rayons ont pû la réaliser chez l'homme il n'y a pas de raison pour qu'ils ne puissent agir de même chez l'animal. On a bien pû obtenir des cancers épithéliaux chez le lapin par des rayons X (P. Marie et Clunet) quoique avec assez de difficultés. Il n'est pas impossible que ceux-ci à petites doses répétées ou avec une seule dose massive puissent reproduire l'affection ».

Le jour où de pareilles recherches auront donné un résultat, un grand progrès serait réalisé dans la connaissance encore si incomplète de cette mystérieuse maladie qu'est la leucémie.

CONCLUSION PRATIQUE

En attendant, nous nous contenterons d'insister sur les grands avantages que l'on retirerait de l'application plus sévère, dans les laboratoires de radiologie et de radiumthérapie et dans les usines fabricant les corps radio-actifs, des moyens de protection recommandés contre d'aussi dangereux agents thérapeutiques.

Nous avons vu que les corps radioactifs, aussi bien que les rayons X, sont capables de donner des troubles sérieux de l'hématopoïèse. Mais toutes les conditions ne sont pas également favorables à l'apparition de ces troubles et tous les rayons ne sont pas également dangereux à ce point de vue. M. Cl. Regaud, qui présenta en 1921 à l'Académie de Médecine un mémoire sur les dangers du radium, considère comme peu dangereuse l'absorption par inhalation du gaz émanation du radium, gaz de la famille de l'hélium. Les rayonnements seuls le sont, dit-il, mais moins que les rayons X en raison du faible débit du rayonnement émis. Mais ce sont surtout les rayons γ qui sont à redouter qour les personnes que leurs fonctions obligent à rester chaque

jour plusieurs heures à courte distance des foyers radioactifs ou qui transportent des tubes de radium dans les poches de leurs vêtements.

« Les dangers courus, dit M. Bordier, par ceux qui manipulent du bromure de radium, sont d'autant plus grands qu'ils ne sont pas annoncés comme par les rayons X par des lésions de la peau ». Le même auteur attire l'attention des radiologistes sur les dangers que présentent les nouvelles ampoules à rayons X dont les rayons ont, de jour en jour, une force de pénétration plus grande.

Voici quelles sont les mesures proposées dans un rapport du Laboratoire de Physique de Teddington (Middlesex) présenté à la Société de Radiologie au mois de novembre dernier par M. Béclère : « Pas plus de 7 heures de travail par jour ; le dimanche et deux demi-journées par semaine, le personnel doit, autant que possible, avoir sa liberté ; un congé annuel d'un mois ou de deux semaines distinctes.

Quand il s'agit de rayons X les mesures varient évidemment, avec la nature des opérations. Elles seront très rigoureuses pour les séances de radiothérapie profonde.

Pour ce qui est du radium, les manipulations seront faites avec rapidité. Pour atténuer le danger provenant de l'émanation, les salles doivent être spacieuses et largement ventillées.

Enfin un examen de sang doit être pratiqué tous les 3 mois ou, au moins, tous les 6 mois afin de dépister,

autant que la chose est possible, les troubles graves de l'hématopoïèse à leur début.

L'efficacité de telles mesures n'est plus à démontrer depuis les résultats obtenus par M. Mottram au Radium Institute de Londres et par M. Amundsen au Royal Hospital de Christiania. L'un et l'autre ayant pratiqué des examens de sang longtemps après l'application des mesures de protection du personnel, constatèrent chez tout le personnel une amélioration considérable de la formule sanguine.

Vu :
Le Président de Thèse,
A. GILBERT.

Vu :
Le Doyen,
H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Amundsen. — The blood picture of radiologists. *Abstr. journal of Rœntgen Society.* 1923. XIX, 25.

— Blood anomaties in radiologists and in persons employed in radiological service. *Acta Radiologica*, vol. III, fasc. I, 1924.

Ch. Aubertin. — Anémie pernicieuse chez un radiologiste. *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang.* 1914, p. 561.

— Recherches sur le sang des radiologues. *Société de Biologie*, 20 janvier 1922.

Brulé et Boudin. — Un cas d'anémie pernicieuse aplastique provoquée par le radium. *Soc. Méd. des Hôp.*, 27 mars 1925.

Bordier. — Les dangers du radium ; utilité des mesures de précaution. *Bull. Acad. de Méd.*, 29 mars 1921.

Carman et Miller. — Occupational hazards of radiologist. *Radiology*, nov. 1924, p. 408.

P. Emile-Weil. — Leucémie par corps radio-actifs. *Presse méd.* 30 sept. 1925.

P. Emile-Weil et Coste. — Leucémie et tuberculose. *Soc. méd. des Hôp.*, 1er juillet 1921.

P. Emile-Weil et Lacassagne. — Anémie pernicieuse et leucémie mortelles provoquées par la manipulation de

substances radio-actives. *Bull. Acad. de Méd.*, 3 mars 1925.

Gavazzeni et Minelli. — Autopsie d'un radiologiste. *Strahlentherapie.* 1914, T. 5.

Jagié, Schwartz et Siebenrock. — Blutbefunde bei Rœntgénologen. *Berlin. Klin. Woch.*, 8 juin 1911, p. 1.220,

Larkins. — A case of acute aplastic anœmia. *Arch. of Rad. and électroth,* Mai 1921, p. 381.

Latzarus-Barlow. — Some biological effects of small quantities of radium. *Arch. of rad. and électr.* Juin 1919.

Merklen, Wolf et Néel leucénie myéloïde chez une femme antérieurement irradiée. *Bull. Acad. de Méd.* 31 Mars 1925.

Minouflet et Schrumpf. Pierron. — Réaction du sang et des tissus sains ou pathologiques sous l'influence des rayons X. *Arch. électr. médic.* Juin 1923.

Mottram. — The red cell blood content of those handling radium for thérapeutic purposes. *Arch of radiol. and électr.* Décembre 1920. p. 1914.

Mottram. — Histological changes in the bone marow of rats exposed to the γ radiations of radium. *Arch. of radiol. and électr.* Décembre 1920, p. 197.

Mottram. — The effect of increased protection from radiation upon the blood condition of radium workers. *Arch of Rad. and électr.* Mai 1921, p. 368.

Mottram and Clarke. — Editorial, *Arch of rad. and électr.* Avril 1920, p. 342.

W. Œttinger, Noel, Fiessinger et Sauphar. — Des anémies et des processus leucolytiques survenant dans les leucémies au cours du traitement radiothérapique. *Arch des mal. du cœur, du sang et des vaisseaux.* N° 5, Mai 1910, p. 273.

Radiologia Médica. Février 1924, autopsie du Dr Emilio Tiraboschi.

Cl. Regaud. — Sur les dangers du radium. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 24 mai 1921.

J. Ross. — Anémie aplastique au cours du traitement par les rayons X. *The Lancett*, n° 5304, 25 avril 1925.

S. Russ, Helen Chambers, Gladwys Scot. — Further observations of the effects of X rays upon lymphocytes. *Arch. of. rad. and élect.* Mai 1921. p. 377.

Soc. Radiol. Médic. — *Bulletins et Mémoires*, nov. 1925, rapport du physical laboratory de Teddington.

Tuffier. — A propos des dangers du radium. *Bull. Acad. de Méd.* 5 avril 1921.

Imprimerie Spéciale de la Librairie Ollier-Henry
26, Rue Monsieur-le-Prince, 26. — Paris